

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR. PROF. DR. MED. LARS MAIER DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Die natürliche Entwicklung von schlafbezogenen Atmungsstörungen nach akutem
Myokardinfarkt

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Tanja Greimel

2014

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR. PROF. DR. MED. LARS MAIER DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Die natürliche Entwicklung von schlafbezogenen Atmungsstörungen nach akutem
Myokardinfarkt

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Tanja Greimel

2014

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Arzt
2. Berichterstatter:	PD Dr. Jürgen Schlaier
Tag der mündlichen Prüfung:	08.08.2014

Meinen Eltern gewidmet

Abkürzungsverzeichnis

Ejektionsfraktion	EF
Perkutane Koronarintervention	PKI
Elektrokardiogramm	EKG
Magnet Resonanz Tomographie	MRT
Polysomnographie	PSG
Elektroenzephalogramm	EEG
American Academy of sleep medicine	AASM
Apnoe-Hypopnoe-Index	AHI
N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide	NT-pro BNP
Epworth Sleepiness Scale Scores	ESS
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitoren	ACE-Inhibitoren
Angiotensin 1 Antagonisten	AT1-Antagonisten
Rapid Eye Movement	REM
SaO ₂	Sauerstoffsättigung

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Trial Tree	8
Abbildung 2: Veränderung der linksventrikulären Herzfunktion in den beiden Gruppen	20
Abbildung 3: Veränderung des Schweregrads der Schlafapnoe	22
Abbildung 4: Veränderung des PaCO ₂ im Zusammenhang mit der Veränderung der Herzfunktion	25
Abbildungen modifiziert nach ²⁵	

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Baselinecharakteristika der beiden Gruppen	10
Tabelle 2: Tabelle 2: Laborparameter, EF und AHI	12
Tabelle 3: Vorerkrankungen	14
Tabelle 4: Medikamente 5 Tage und 12 Wochen nach Myokardinfarkt	16
Tabelle 5: Schlafparameter im Zeitverlauf in Abhängigkeit von der Herzfunktion	18
Tabelle 6: Atmungsparameter im Zusammenhang mit der Veränderung der Herzfunktion	23

Tabellen modifiziert nach ²⁵

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
2. Methoden	3
2.1. Patientenkollektiv.....	4
2.2. Polysomnographie.....	5
2.3. Kardiovaskuläre Magnetresonanz-Tomographie	6
2.4. Statistische Analyse.....	7
3. Ergebnisse	9
3.1. Patientencharakteristika	9
3.2. Art und Schwere der Schlafapnoe in der frühen Phase nach Myokardinfarkt	19
3.3. Zusammenfassung.....	27
3.4. Klinische Ergebnisse	28
4. Diskussion.....	29
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	29
4.2. Diskussion der Ergebnisse	29
5. Literaturverzeichnis	35
6. Danksagung.....	38
8. Anhang	

1. Einleitung

Obstruktive und zentrale Schlafapnoe zeigen sowohl eine hohe Prävalenz bei Patienten mit chronischer,¹⁻³ als auch bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz, wie z.B. nach einem Myokardinfarkt.⁴⁻⁶ Die Interaktionen zwischen Schlafapnoe und Herzinsuffizienz sind dabei bidirektional:

1.) Die Schlafapnoe fördert das Voranschreiten der Herzinsuffizienz indem sie das Herz intermittierenden Hypoxien aussetzt, Vor- und Nachlast steigert, den Sympathikotonus erhöht und zur endothelialen Dysfunktion führt. Beispielsweise führte das Vorhandensein von Schlafapnoe bei vorherigen Studien, in der Frühphase nach Myokardinfarkt, zur schlechteren Erholung der kardialen Funktion.⁶ Letztendlich erhöhen die obstruktive sowie auch die zentrale Schlafapnoe das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.⁷⁻⁹

2.) Im Gegensatz dazu gibt es epidemiologische und klinische Hinweise,¹⁰ dass kardiovaskuläre Erkrankungen, vor allem die Herzinsuffizienz, dazu führen können, dass Schlafapnoe entsteht oder sich, wenn sie bereits besteht, verschlechtert. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass zentrale Schlafapnoe unter Therapie der Herzinsuffizienz verschwindet oder sich verbessert. Beispiele von der Therapie der Herzinsuffizienz und somit der zentralen Schlafapnoe beinhalten die mitrale Valvuloplastie,^{11, 12} die Implantation eines biventrikulären Schrittmachers^{13, 14} und die Herztransplantation¹⁵. Die Effekte einer Herzfunktionsverbesserung auf den Schweregrad von obstruktiver Schlafapnoe wurden jedoch bisher noch nicht untersucht.

Hinweise aus physiologischen Experimenten ergaben, dass ein Flüssigkeitsüberschuss bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu einer nächtlichen Flüssigkeitsverschiebung führt und somit die oberen Atemwege verengen kann.¹⁶ Dadurch verschlechtert sich folglich die obstruktive

Schlafapnoe.^{17, 18} Diese Flüssigkeitsverschiebung steht in direktem Zusammenhang mit dem Ausmaß an Beinödemen und der im Sitzen verbrachten Zeit. Außerdem ist die Flüssigkeitsverschiebung bei vermehrter Zeit mit physischer Aktivität geringer.¹⁷ Der genannte Mechanismus der Flüssigkeitsverschiebung wird durch die Verbesserung der Herzfunktion und die dadurch geringeren Beinödeme abgeschwächt.

Auf Basis dieser Erkenntnisse entschlossen wir uns die Hypothese zu prüfen, ob die Verbesserung der Herzfunktion (Ejektionsfraktion, EF) in der Frühphase nach Myokardinfarkt sowohl mit einer Verbesserung der zentralen als auch der obstruktiven Schlafapnoe einhergeht. Um diese Hypothese zu prüfen wurde unsere Studie an Patienten mit Myokardinfarkt nach erfolgreicher perkutaner Koronarintervention (percutaneous coronary intervention, PCI) durchgeführt. Der akute Myokardinfarkt wird hierbei als Modell für eine akute Herzinsuffizienz angesehen, wobei sich in der einen Gruppe die Herzfunktion verbessert und in der anderen Gruppe, die nach Myokardinfarkt eingeschränkte Herzfunktion unverändert bleibt, auch wenn man beide Gruppen leitliniengerecht behandelt.¹⁹

2. Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen unserer klinisch prospektiven Beobachtungsstudie rekrutierten wir zwischen März 2009 und Mai 2010 Patienten, die mit akutem Myokardinfarkt in das Universitätsklinikum Regensburg eingeliefert wurden. Die Diagnosestellung des Myokardinfarktes erfolgte mittels ST-Strecken-Hebung im EKG gemäß den Richtlinien der American Heart Association/European Society of Cardiology.¹⁹ Die Therapie und Medikation aller Patienten erfolgte anhand der internationalen Standards.¹⁹

Einschlusskriterien waren:

- (i) Alter zwischen 18 und 80 Jahren
- (ii) Primäre PCI innerhalb der ersten 24 h nach Beginn des Myokardinfarktes
- (iii) Koronarangiographisch nachweisbare signifikante Stenose oder Verschluss der linken Koronararterie proximal des zweiten Ramus diagonales, der rechten Herzkranzarterie oder des Ramus circumflexus. Erfolgreiche PKI mit Stentung der Zielläsion.
- (iv) Nachweis von hypokinetischen, akinetischen oder dyskinetischen Myokardsegmenten in der Echokardiographie oder Lävokardiographie
- (v) Das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien waren:

- (i) Früherer Myokardinfarkt mit Nachweis von signifikanten Q-Zacken im EKG
- (ii) Indikation für eine zweite PCI oder operative Myokardrevaskularisierung
- (iii) Kardiogener Schock (Katecholaminpflichtigkeit)

- (iv) Implantierter Schrittmacher oder andere Kontraindikationen für eine **Magnet Resonanz Tomographie (MRT)**
- (v) Führende akute Rechtsherzinsuffizienz
- (vi) Stattgefundener Schlaganfall
- (vii) Indikation für eine Sauerstofflangzeittherapie oder mechanische Ventilation
- (viii) Patient mit nächtlicher Heimbeatmung
- (ix) Schwere obstruktive oder restriktive Lungenerkrankung
- (x) Herzinsuffizienz aufgrund einer Herzklappenerkrankung
- (xi) Herztransplantationswarteliste
- (xii) Unfähigkeit, die Informationsbroschüre zu lesen
- (xiii) Symptome einer obstruktiven Schlafapnoe, die eine Therapie tagsüber nötig macht
- (xiv) Bekannte Allergien oder Kontraindikation für Kontrastmittel
- (xv) Schwangerschaft

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden von den in die Studie eingeschlossenen Patienten innerhalb von 5 Tagen nach Myokardinfarkt und bei einer Verlaufsuntersuchung (12 Wochen nach Myokardinfarkt) demografische Daten, Anamnese und klinische Untersuchung erhoben. Außerdem erhielten diese Patienten zu beiden Zeitpunkten eine **Polysomnographie (PSG)** und eine kardiale MRT. Das Studienprotokoll wurde von der lokalen Ethikkommission geprüft und genehmigt.

Da eine Verbesserung der $EF \geq 5\%$ einen prognostisch positiven Faktor im Überleben von Patienten mit Herzinsuffizienz darstellt, unterteilten wir unser Kollektiv anhand dieses Merkmals.²⁰

Die Einteilung ergab zwei Gruppen, die anhand der Änderung der linksventrikulären EF ($\Delta EF = EF$ 12 Wochen – EF 5 Tage) unterteilt wurden: die erste Gruppe, die „Gruppe mit verbesserter EF“, die ihre EF innerhalb der ersten 12 Wochen um $\geq 5\%$ verbesserte und die zweite, die „Gruppe mit unveränderter EF“, welche ihre EF innerhalb der 12 Wochen nicht verbessern konnte ($\Delta EF < 5\%$).

2.2. Polysomnographie

Bei allen Patienten fand innerhalb von 5 Tagen sowie 12 Wochen nach Myokardinfarkt eine PSG im Schlaflabor des Universitätsklinikums Regensburg statt. Die PSG (Alice System, Respirationics, Pittsburgh, USA) wurde nach Standardtechniken durchgeführt und ausgewertet.²¹ Respiratorische Atemanstrengungen wurden mit Hilfe eines Induktionsplethysmografen erfasst. Der Atemfluss wurde anhand des nasalen Druckes mit Hilfe einer Nasenstaudruckbrille detektiert. Während der PSG wurden Augenbewegungen, Körperlage, Beinbewegungen, Kardiotachygraphie, Nasobuccaler Atemfluß, Atemanstrengungen von Thorax und Abdomen, EEG-Monitoring und arterielle Oxyhämoglobin-Sättigung aufgezeichnet. Die Schlafstadien wurden nach AASM-Regeln bestimmt.²¹ Eine Apnoe wurde als ein Sistieren der Atmung von ≥ 10 Sekunden definiert. Eine Apnoe bei erhaltenen Atemanstrengungen von Thorax- und Abdomen wurde definitionsgemäß als obstruktive Apnoe gewertet, beim Fehlen dieser Bewegungen als zentrale Apnoe eingestuft. Hypopnoen wurden als eine Reduktion der Sauerstoffsättigung um $\geq 4\%$ definiert. Zusätzlich wurde vom Fachpersonal des Schlaflabors eine Unterscheidung in obstruktive und zentrale Hypopnoen vorgenommen. Als obstruktiv galten die Hypopnoen, die paradoxe Atmung in Thorax- und Brustbewegungen oder Atemflusslimitationen zeigten. Als derzeitiger Goldstandard zur Unterscheidung der Hypopnoen gilt die Bestimmung mittels einer ösophagealen Drucksonde.

Anstatt dieser benutzten wir neue Kriterien, wie das sogenannte „flattening“ (eine Abflachung der Atemflusskurven), paradoxe Atmung, Schnarchen und Zusammenhang der Hypopnoen zu den Schlafstadien (REM/NREM).²² Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) wurde als die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen in einer Schlafstunde definiert.²¹ Bei mehr als 50% zentrale Apnoen und Hypopnoen von allen Apnoen und Hypopnoen wurde die Schlafapnoe als zentral und bei weniger als 50% als obstruktiv eingestuft.

2.3. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

Die kardiale MRT ist besonders gut zur Beurteilung von Hypo-, Dys- und Akinesien, wie sie nach einem Myokardinfarkt vorhanden sein können, geeignet. Während die globale und regionale Funktion echokardiographisch und mit Einschränkungen auch angiographisch beurteilt werden kann, erlaubt neben der Positronenemissionstomographie nur die kardiale MRT eine sichere Darstellung myokardialer Narben und mikrovaskulärer Obstruktionen. Die myokardiale Funktion und Infarktgröße wurde mittels MRT äußerst zeitnah, innerhalb von 5 Tagen und 12 Wochen nach Myokardinfarkt untersucht. Alle MRT-Bilder wurden an einem 1,5-Tesla-Gerät (Siemens) akquiriert. Die Patienten wurden in Rückenlage mit besonderer Beachtung einer identischen Position im MRT-Gerät untersucht. Alle Bilder wurden EKG-getriggert aufgenommen. Der linke Ventrikel wurde mittels Kurzachsenbilder aufgenommen. Die Schichtdicke betrug 8-10 mm.

Nach Bolus eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels wurden Perfusionsbilder erzeugt. Zusätzliche Bilder wurden 1-3 Minuten nach der Kontrastmittelgabe für die Darstellung der mikrovaskulären Obstruktion hergestellt. Nach weiteren 10-15 Minuten wurden die Spätaufnahmen akquiriert.

Alle MRT-Untersuchungen analysierte ein unabhängiger Untersucher. Der Untersucher war

hinsichtlich aller Patientendaten und der Reihenfolge der 12 Wochen Untersuchung geblindet. Alle Auswertungen wurden anhand eines standardisierten Protokolls durchgeführt.

Die endo- und epikardialen Grenzen wurden manuell mit automatischer Konturerkennung auf jedem enddiastolischen und endsystolischen Kurzachsenbild von einer technischen Assistentin eingezeichnet. Die Auswertung von kardialen MRT-Bildern hat eine geringe Inter- und Intraobserver-Variabilität (3-6%). Linksventrikuläres enddiastolisches und linksventrikuläres endsystolisches Volumen wurden automatisch durch die Software kalkuliert. Die linksventrikuläre Masse wurde durch Multiplikation des myokardialen Volumens (ml) mit dem Gewebefaktor von 1.05 g/ml von der Auswertungssoftware berechnet.

Für die Bestimmung des Infarkt Volumens wurden die Spätaufnahmen verwendet. Die Infarktgröße wurde auf jedem Kurzachsenbild erfasst. Die Infarktgröße jedes Patienten wurde als Gesamtinfarktgröße ausgegeben und prozentual zur linksventrikulären Masse.

2.4. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwarepaket PASW-Statistics (SPSS 18.0, 2010, New York). Alle kontinuierlichen Variablen wurden in Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben. Diskrete Variablen wurden in Absolut- und Prozentzahlen angegeben. Das Signifikanzniveau wurde angenommen, wenn der p-Wert kleiner als 0.05 war. Für die Bestimmung von Unterschieden zwischen den Gruppen wurde ein zweiseitiger t-Test durchgeführt, falls die Variablen kontinuierlich waren und ein Qui-Quadrat-Test, falls es sich um diskrete Merkmale handelte. Zum Vergleich von Veränderungen von Variablen im Zeitverlauf zwischen den beiden Gruppen verwendeten wir die Kovarianzanalyse (ANCOVA).

Abbildung 1: Trial tree

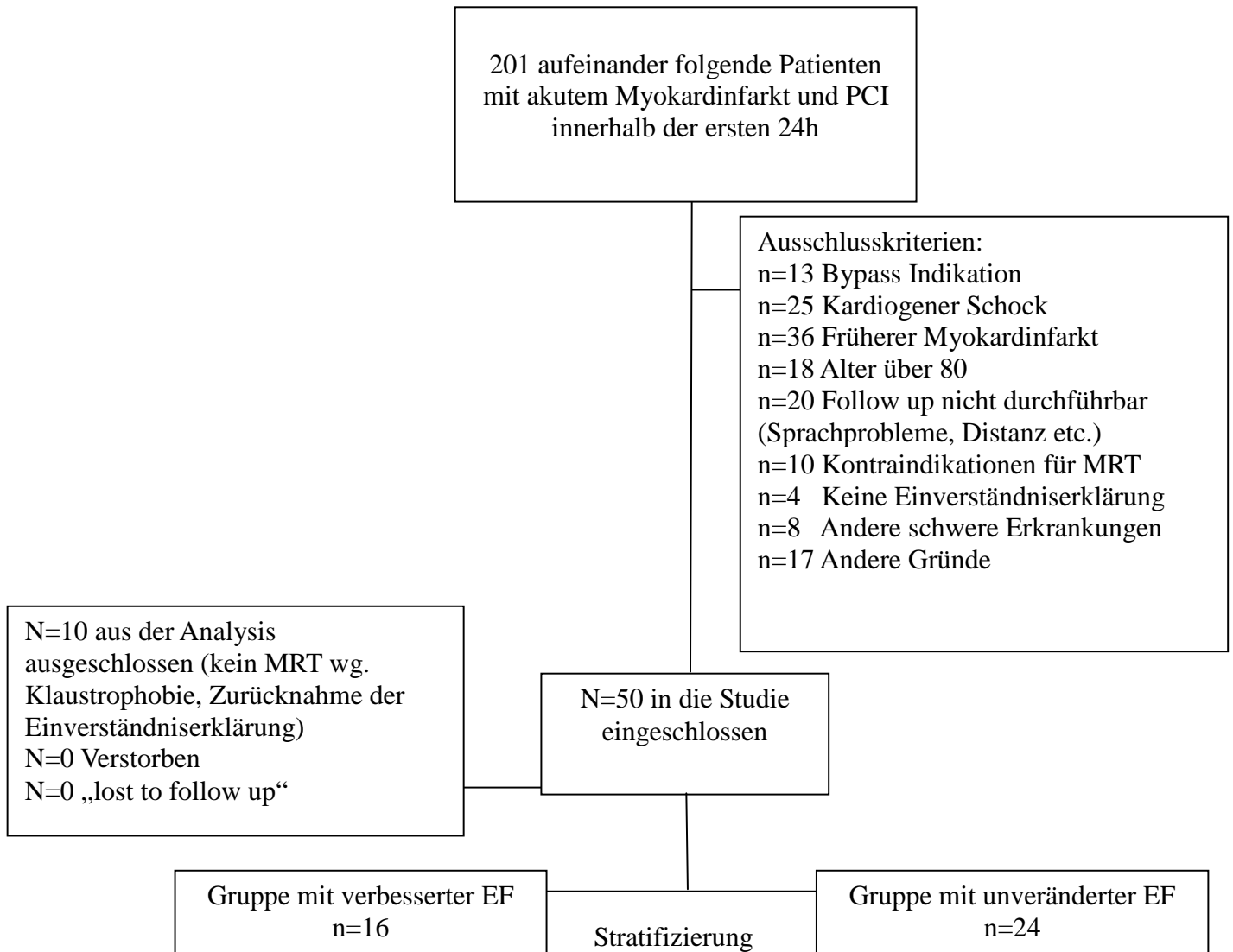


Abbildung 1: Trial Tree, Abbildungen modifiziert nach ²⁵

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 50 Patienten, die in das Universitätsklinikum Regensburg mit ST-Hebungsinfarkt und erfolgreicher PCI (innerhalb der ersten 24 Stunden) eingeliefert wurden, unter Prüfung der Ein- und Ausschluss Kriterien, in die Studie aufgenommen. Zehn dieser Patienten mussten wir aufgrund von fehlender schriftlicher Einwilligung, PSG-Daten oder MRT-Daten, aus der Analyse ausschließen. Unter den Patienten gab es keinen Todesfall und es konnten ausnahmslos alle Patienten bis Studienende nachverfolgt werden. Die 40 verbliebenen Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: die Gruppe mit verbesserter EF (n=16) und die Gruppe mit unveränderter EF (n=24). Die Gruppe mit verbesserter EF zeigte eine signifikante Verbesserung ihrer EF von $9\pm 1\%$, wogegen die Gruppe mit unveränderter EF mit ihrer EF gleich blieb ($-1\pm 1\%$, $p<0.001$).

Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen identisch. Das Durchschnittsalter, das Gewicht, der BMI sowie der Raucherstatus verhielten sich in beiden Gruppen ähnlich.

Tabelle 1: Baselinecharakteristika der beiden Gruppen

	Verbesserte EF	Unveränderte EF	p-Wert
N	16	24	
Alter, [Jahre]	55 ± 9	56 ± 11	0,755
Männliches Geschlecht, [%]	15 (94)	17 (71)	0,114
Gewicht, [kg]	87 ± 11	84 ± 19	0,672
Body mass Index, [kg/m ²]	28 ± 3	28 ± 4	0,506
Raucher, [%]	8 (50)	15 (63)	0,936

Tablle 1: Baselinecharakteristika der beiden Gruppen, Abbildungen modifiziert nach ²⁵

Darüber hinaus gab es keine Unterschiede in der maximalen Kreatininkinase, dem Troponin, dem systolischen und diastolischen Blutdruck, der Herzfrequenz und der EF innerhalb der 5 Tage nach Myokardinfarkt. Das **N-terminale pro Brain Natriuretic Peptide** (NT-pro BNP) war in beiden Gruppen einen Tag nach Myokardinfarkt gleich stark erhöht, was für eine moderate, akute Herzinsuffizienz spricht.^{23, 24} AHI und obstruktiver AHI verhielten sich 5 Tage nach Myokardinfarkt in beiden Gruppen ähnlich. Kurz nach PCI erhielt der Großteil der Patienten einen Röntgenthorax und eine Herzechokardiographie, die nicht im Studienprotokoll enthalten waren. Bei 45% zeigte sich eine pulmonale Stauung und bei 43% eine nicht mehr atemmodulierte, dilatierte Vena cava inferior. Das Auftreten dieser Zeichen, die einen Hinweis auf eine pulmonale Stauung darstellen, ähnelte sich in den beiden Gruppen ($p=0.524$ und $p=0.728$). Der mittlere Wert des **Epworth Sleepiness Scale Scores** (ESS) war innerhalb der 5 Tage nach Myokardinfarkt in beiden Gruppen gleich und lag im Normbereich ($p=0.529$). Somit bestand keine übermäßige Tagesmüdigkeit.

Tabelle 2: Laborparameter, EF und AHI

	Verbesserte EF	Unveränderte EF	p-Wert
N	16	24	
Blutdruck systolisch, [mmHg]	133±19	131±22	0,764
Blutdruck diastolisch, [mmHg]	81±8	79±14	0,615
Maximale Kreatininkinase, [U/l]	1820 ± 1471	1930 ± 1370	0,813
Troponin I, [ng/ml]	27 ± 81	36 ± 84	0,739
NT-pro BNP, [pg/ml]	1390 ± 1180	1693 ± 1720	0,546
Kreatinin, [mg/dl]	1 ± 0.4	1 ± 0.3	0,216
EF, [%]	43 ± 2	45 ± 2	0,421
AHI, [/h]	21 ± 14	22 ± 26	0,887
Obstruktiver AHI, [/h]	12 ± 10	10 ± 10	0,526
ESS Score	8±5	7±4	0,529

Tablle 2: Laborparameter, EF und AHI, Abbildungen modifiziert nach ²⁵

In beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied im Vorhandensein von Vorerkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes Mellitus, Vorhofflimmern, Hypercholesterinämie, peripher arterielle Verschlusskrankheit oder Schlaganfall.

Tabelle 3: Vorerkrankungen

	Verbesserte EF	Unveränderte EF	p-Wert
N	16	24	
Bluthochdruck, [%]	9 (56)	13 (54)	0,897
Diabetes mellitus, [%]	4 (25)	3 (13)	0,308
Vorhofflimmern, [%]	1 (6)	0 (0)	0,215
Schlaganfall, [%]	0 (0)	1 (4)	0,408
Hypercholesterinämie, [%]	6 (38)	7 (29)	0,581
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, [%]	0 (0)	0 (0)	

Tablle 3: Vorerkrankungen, Abbildungen modifiziert nach ²⁵

Die Medikamenteneinnahme von Betablockern, ACE-Inhibitoren/AT1-Antagonisten und Diuretika unterschied sich weder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch 12 Wochen nach Myokardinfarkt in den beiden Gruppen.

Tabelle 4: Medikamente 5 Tage und 12 Wochen nach Myokardinfarkt

	Verbesserte EF	Unveränderte EF	p-Wert
<i>5 Tage</i>			
ACE-Inhibitoren/ AT1-Antagonisten, [%]	16 (100)	24 (100)	1,000
Betablocker, [%]	16 (100)	23 (96)	0,408
Schleifendiuretika, [%]	2 (13)	5 (21)	0,497
Thiaziddiuretika, [%]	3 (19)	4 (17)	0,865
<i>12 Wochen</i>			
ACE-Inhibitoren/ AT1-Antagonisten, [%]	14 (89)	22 (92)	0,455
Betablocker, [%]	16 (100)	22 (92)	0,236
Schleifendiuretika, [%]	2 (13)	6 (26)	0,301
Thiaziddiuretika, [%]	2 (13)	5 (22)	0,460

Tablle 4: Medikamente 5 und 12 Tage nach Myokardinfarkt, Abbildungen modifiziert nach ²⁵

Bei Betrachtung der Schlaffeffizienz, des Anteils an N3- und REM-Schlafes an der Gesamtschlafzeit, der verbrachten Zeit in Rückenlage oder des ESS ergaben sich im Zeitverlauf der 12 Wochen keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen. Die Schlaffeffizienz war innerhalb der ersten 5 Tage nach Myokardinfarkt sowie 12 Wochen danach in beiden Gruppen gleich gering und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 5: Schlafparameter im Zeitverlauf in Abhängigkeit von der Herzfunktion

	Verbesserte EF			Unveränderte EF			p-Wert
	5 Tage	12 Wochen	p-Wert	5 Tage	12 Wochen	p-Wert	
<i>Schlafparameter</i>							
Schlafeffizienz, [%]	76±1	74±1	0,544	70±1	70±1	0,135	0,150
N3, [%]	16±6	14±6	0,413	17±9	16±10	0,594	0,717
REM, [%]	17±6	15±7	0,394	16±8	14±7	0,097	0,757
ESS Score	8±5	7±3	0,886	7±4	6±3	0,617	0,821
Zeit in Rückenlage, [%]	43±9	41±7	0,788	39±7	52±7	0,075	0,152

Tablle 5: Schlafparameter im Zeitverlauf in Abhängigkeit von der Herzfunktion, Abbildungen modifiziert nach ²⁵

3.2. Art und Schwere der Schlafapnoe in der frühen Phase nach Myokardinfarkt

Die Prävalenz von mittel bis schwerer Schlafapnoe ($AHI \geq 15/h$) lag im gesamten Kollektiv bei 55% innerhalb der ersten 5 Tage nach Myokardinfarkt. Dies verteilte sich zu 50% auf zentrale Schlafapnoe und zu 50% auf obstruktive Schlafapnoe. Nach dem Beobachtungszeitraum von 12 Wochen verringerte sich die Prävalenz statistisch nicht signifikant von 55% auf 45% ($p=0.371$).

Um den Zusammenhang der Veränderung der Schlafapnoe mit der EF zu untersuchen, unterteilten wir das Kollektiv retrospektiv in zwei Gruppen: die Gruppe mit verbesserter EF und die Gruppe mit unveränderter EF.

Abbildung 2: Veränderung der linksventrikulären Herzfunktion in den beiden Gruppen

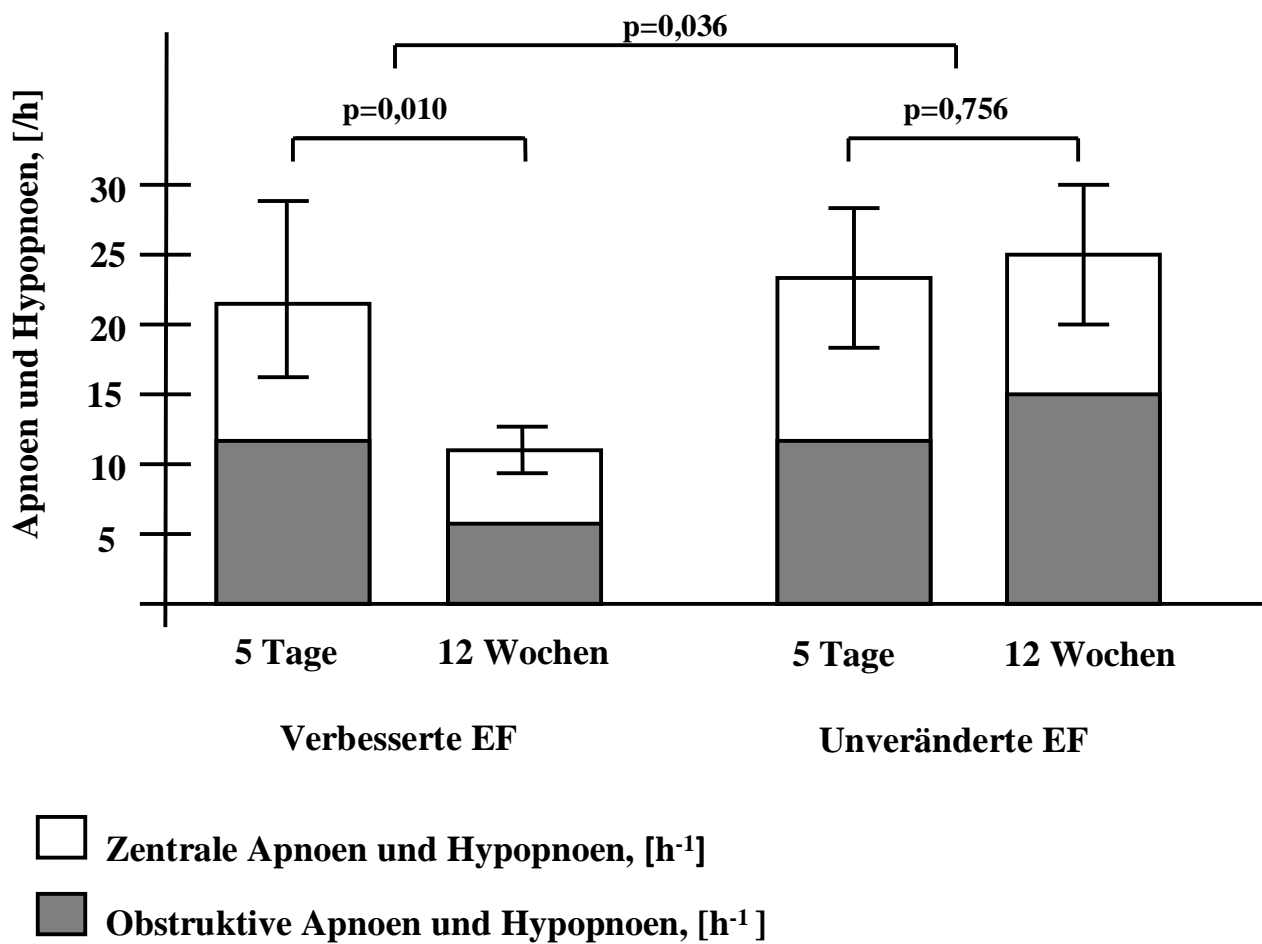


Abbildung 2: Veränderung der linksventrikulären Herzfunktion in den beiden Gruppen, Abbildungen modifiziert nach ²⁵

Der Schweregrad der Schlafapnoe 5 Tage und 12 Wochen nach Myokardinfarkt veränderte sich nicht signifikant in der Gruppe mit unveränderter EF (AHI: 22 ± 5 auf 23 ± 5 /h, $p=0.756$). Jedoch zeigte sich in der Gruppe mit verbesserter EF eine signifikante Reduktion der Schlafapnoe im Zeitverlauf (21 ± 4 auf 11 ± 2 /h, $p=0.010$). Bei Betrachtung des Schlafapnoetyps fiel auf, dass die Gruppe mit verbesserter EF eine signifikant größere Reduktion der obstruktiven Apnoen zeigte als die Gruppe mit unveränderter EF ($p=0.009$). Im Gegensatz dazu zeigte sich eine leichte, nicht signifikante Reduktion der zentralen Apnoen in beiden Gruppen ($p=0.906$).

Abbildung 3: Veränderung des Schweregrads der Schlafapnoe im Zusammenhang mit der Herzfunktion

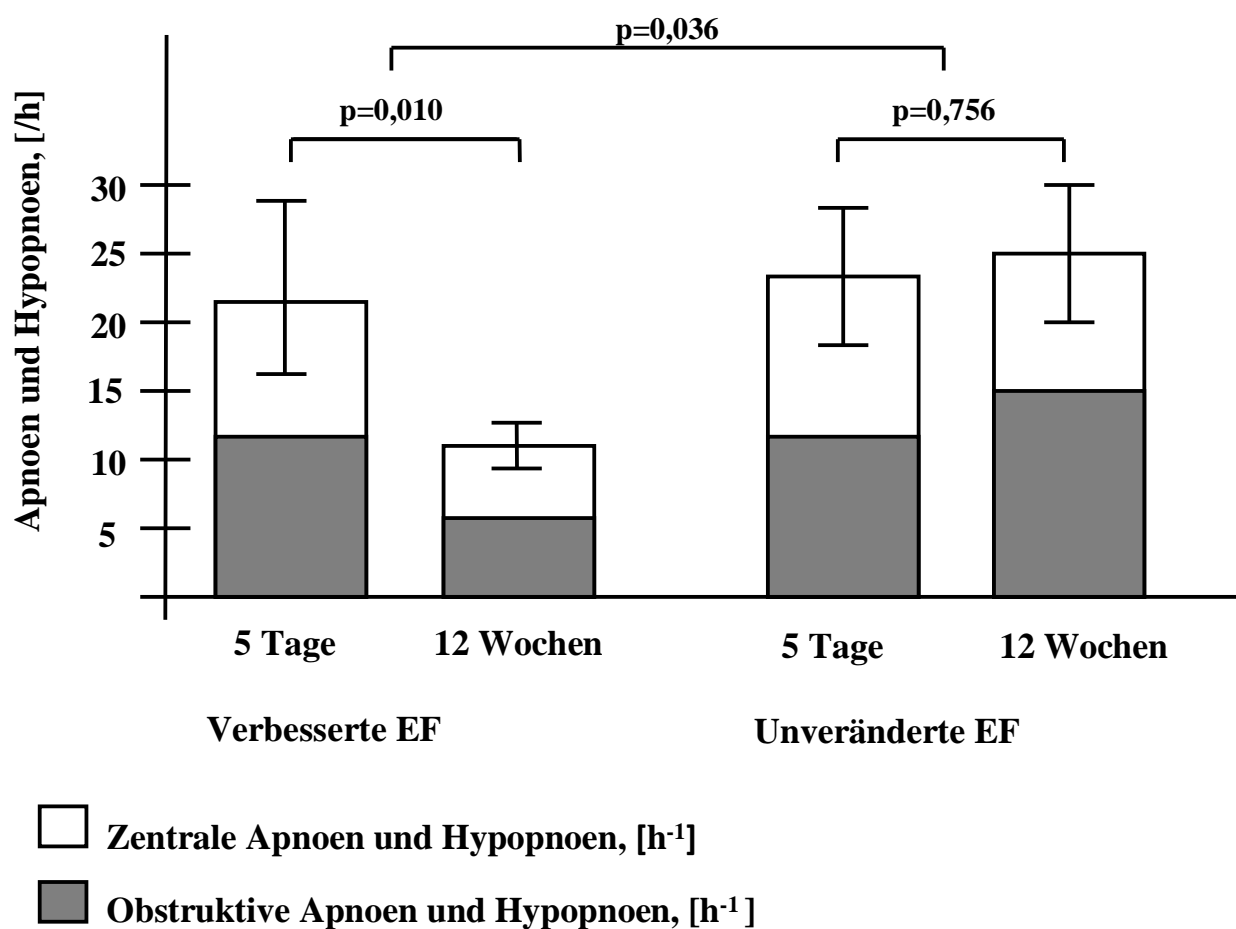


Abbildung 3: Veränderung des Schweregrades der Schlafapnoe im Zusammenhang mit der Herzfunktion, Abbildungen modifiziert nach ²⁵

Tabelle 6: Atmungsparameter im Zusammenhang mit der Veränderung der Herzfunktion

	Verbesserte EF			Unveränderte EF			p-Wert
	5 Tage	12 Wochen	p-Wert	5 Tage	12 Wochen	p-Wert	
<i>Atmungsparameter</i>							
AHI, [h ⁻¹]	21±14	11±9	0,010	22±26	23±24	0,756	0,036
obstruktiver AHI, [h ⁻¹]	12±10	6±4	0,008	10±10	14±19	0,166	0,009
zentraler AHI, [h ⁻¹]	10±12	6±6	0,342	12±23	6±10	0,287	0,906
PaCO ₂ , [mmHG]	35±4	38±4	0,073	35±2	38±3	0,002	0,958
SaO ₂ mittel, [%]	93±2	94±1	0,041	94±2	94±2	0,398	0,149
SaO ₂ min, [%]	85±8	87±6	0,546	86±6	85±6	0,335	0,471

Tabelle 6: Atmungsparameter im Zusammenhang mit der Veränderung der Herzfunktion, Abbildungen modifiziert nach ²⁵

Die Reduktion der zentralen Apnoen in beiden Gruppen ging einher mit einem ähnlichen Anstieg des kapillaren PaCO_2 (Tabelle 6, Abbildung 4). Die minimale Sauerstoffsättigung zeigte keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen im Zeitverlauf der 12 Wochen. Die Gruppe mit verbesserter EF zeigte eine signifikante Verbesserung ihrer mittleren Sauerstoffsättigung.

Abbildung 4: Veränderung des PaCO₂ im Zusammenhang mit der Veränderung der Herzfunktion

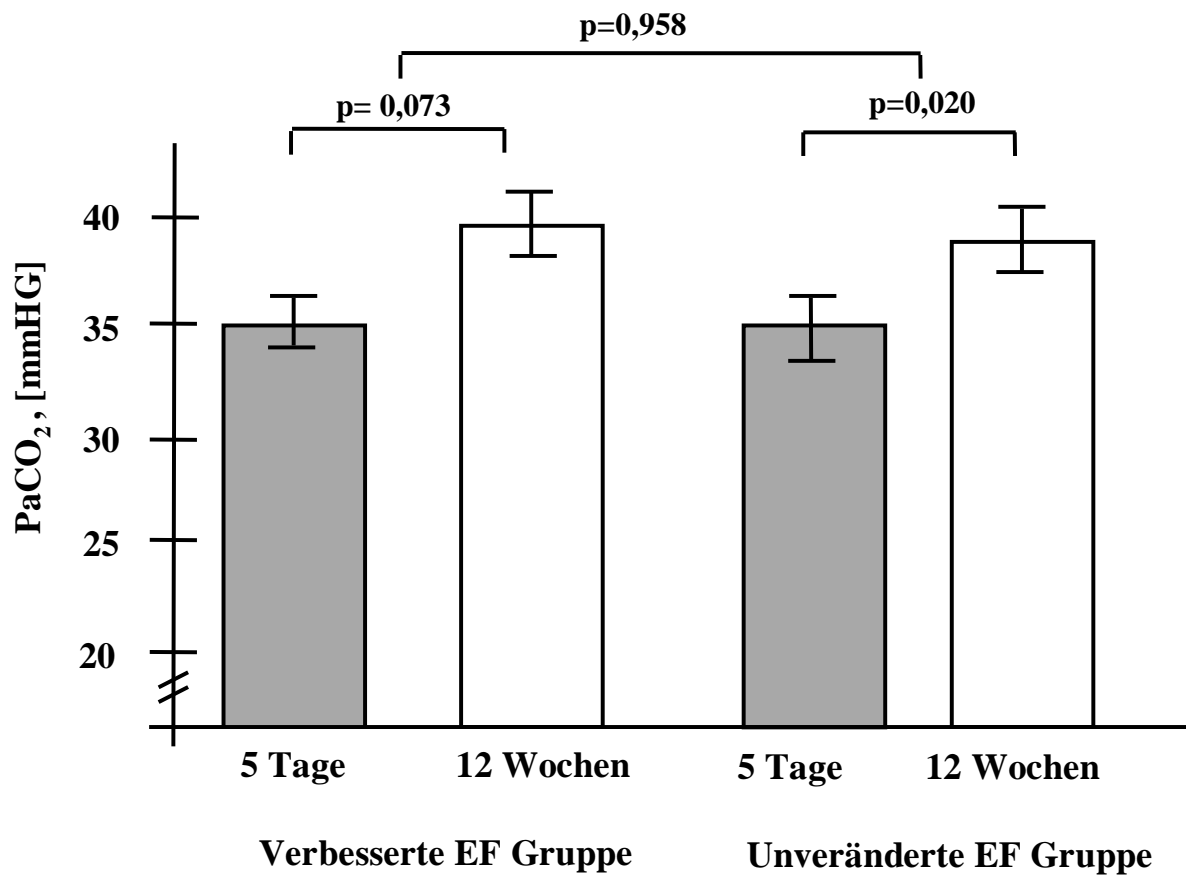


Abbildung 4: Veränderung des PaCO₂ im Zusammenhang mit der Veränderung der Herzfunktion, Abbildungen modifiziert nach ²⁵

Die Ergebnisse wurden durch lineare Regressionsmodelle bestätigt, in denen die Veränderungen der linksventrikulären EF, des AHIs, des zentralen AHIs und des obstruktiven AHIs innerhalb der 12 Wochen als kontinuierliche Variablen benutzt wurden. Eine Verbesserung der linksventrikulären EF ging einher mit einer Verbesserung des AHIs und des obstruktiven AHIs, allerdings nicht mit der des zentralen AHIs (beta-Koeffizient [95% Konfidenzintervall]: AHI, 0.37 [0.17 to 1.69], $p=0.018$; obstruktiver AHI 0.33 [0.01 to 1.25], $p=0.045$; zentraler AHI, 0.14 [-0.35 to 0.95], $p=0.339$).

3.3. Zusammenfassung

Während die Prävalenz der mittlegradigen bis schweren Schlafapnoe ($AHI \geq 15/h$) in der Gruppe mit verbesserter EF von 69% auf 38% ($p=0.077$) abfiel, blieb in der Gruppe mit unveränderter EF die Prävalenz gleich (46 auf 50%, $p=0.773$). Die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe sank in der Gruppe mit verbesserter EF (von 31 zu 6%, $p=0.070$), wogegen sie in der Gruppe mit unveränderter EF im Verlauf sogar leicht anstieg (von 25 auf 31%, $p=0.608$). Im Gegensatz zur Gruppe mit unveränderter EF veränderten in der Gruppe mit verbesserter EF 31% der Patienten ihren Schlafapnoetyp. Sie wechselten von einer mittelschweren bis schweren Schlafapnoe ($AHI \geq 15/h$) zu einer leichtgradigen ($AHI < 15/h$) (0 versus 31%, $p=0.007$). Die beobachtete Verbesserung der Schlafapnoe in der Gruppe mit verbesserter EF ging mit einem Anstieg der mittleren SaO_2 einher, hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss der minimalen SaO_2 , die Schlafeffizienz, den ESS, dem Anteil von N3- und REM- Schlafphasen oder dem Anteil der Zeit in Rückenlage (Tabelle 5 und 6).

3.4. Klinische Ergebnisse

Um herauszufinden, ob die Medikation oder die Flüssigkeitseinlagerungen einen Einfluss auf die Veränderung der Herzfunktion und damit auch auf die Schlafapnoe hatten, verglichen wir zum einen die Medikamenteneinnahme zum 5 Tages- als auch zum 12 Wochen Zeitpunkt der beiden Gruppen (Tabelle 4) und zum anderen die Gewichtsveränderungen in den Gruppen zu beiden Zeitpunkten, als Vergleichswert für die Flüssigkeitseinlagerungen.

Die Ergebnisse zeigten, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Medikamenteneinnahme der beiden Gruppen zu den beiden Zeitpunkten gab (Tabelle 4). Alle Patienten erhielten Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder Prasugrel zur Thrombozytenaggregationshemmung und ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten zum 5 Tages Zeitpunkt. Der Großteil der Patienten aus beiden Gruppen erhielt Betablocker. Nur ein Patient aus der Gruppe mit unveränderter EF erhielt aufgrund von Bradykardien keinen Betablocker. Die Mehrheit der Patienten behielt als Medikation einen ACE-Hemmer oder einen AT1-Antagonisten und einen Betablocker nach den 12 Wochen (Tabelle 4). Alle Patienten mit klinischem Hinweis auf einen Flüssigkeitsüberschuss (wie z.B. Vorhandensein eines pulmonalen Ödems oder Beinödemen) bekamen Diuretika verordnet. Die Medikation mit Thiazid- und Schleifendiuretika war in beiden Gruppen zu beiden Zeitpunkten ähnlich (Tabelle 4). Während die Gruppe mit verbesserter EF an Gewicht verlor, nahm die Gruppe mit unveränderter EF an Gewicht zu (-1 ± 1 kg versus 2 ± 1 kg, $p=0.062$).

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Unsere Studie²⁵ zeigte einige neue Ergebnisse:

- 1.) Patienten mit Herzinfarkt zeigen 12 Wochen nach Infarktereignis eine hohe Prävalenz mittel-schwergradige Schlafapnoe zu entwickeln (45%). Davon haben etwa 50% eine überwiegend zentrale und 50% eine überwiegend obstruktive Schlafapnoe.
- 2.) Innerhalb der ersten 12 Wochen nach dem ersten Herzinfarkt findet eine leichte Verbesserung der Schlafapnoe statt.
- 3.) Bei Verbesserung der Herzfunktion innerhalb der ersten 12 Wochen kommt es zugleich zu einer Verbesserung und dadurch Milderung der Schlafapnoe. Hierbei reduzieren sich vor allem obstruktive Apnoen und Hypopnoen.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

Die hohe Prävalenz von Schlafapnoe in der Akutphase nach Herzinfarkt, wie in unserer Studie²⁵ dargestellt, konnte bereits in vorherigen Studien^{5, 6, 26-29} gezeigt werden. Nakashima et al⁶ und Yumino et al²⁶ führten ihre Arbeit jedoch 14-21 Tage nach PCI durch, wohingegen andere Arbeiten einen ähnlichen Zeitpunkt wie wir²⁵ wählten, um das Vorhandensein von Schlafapnoe zu untersuchen (<5 Tage nach PCI).^{5, 27, 29, 30} In unserem Kollektiv²⁵ betrug die Prävalenz von mindestens mittelgradiger obstruktiver oder mittelgradiger zentraler Schlafapnoe jeweils 28% innerhalb der ersten 5 Tage nach akutem Myokardinfarkt. Bei keinem der Patienten gab es den klinischen Verdacht auf das Vorhandensein einer vorbestehenden Schlafapnoe, obwohl sich innerhalb der Studie bei 55% der Patienten zumindest eine mittelgradige Schlafapnoe erkennen ließ.

Eine Erklärung dafür könnte sein, dass bei Patienten nach Herzinfarkt nicht von vermehrter Tagesmüdigkeit berichtet wird. Dieses Ergebnis korreliert mit den Ergebnissen vorheriger Veröffentlichungen, in denen eine Dissoziation von vermehrter Tagesmüdigkeit und dem Vorhandensein von Schlafapnoe bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie der chronischen Herzinsuffizienz oder dem cerebralem Schlaganfall gezeigt werden konnte.³¹⁻³³ Es konnte festgestellt werden, dass beide Gruppen in unserer Arbeit²⁵ schlechte Schlafeffizienzwerte vorwiesen, ähnlich wie es in Kollektiven mit chronischer Herzinsuffizienz beschrieben wurde.³²

Wenige der vorherigen Veröffentlichungen zur Prävalenz von Schlafapnoe in der Frühphase nach Myokardinfarkt führten eine PSG durch.^{29, 34} Somit unterschieden viele Studien nicht zwischen obstruktiven und zentralen Apnoen.²¹ Die Ergebnisse der Studien, die eine PSG durchführten^{29, 34} korrespondieren mit den unseren²⁵ und konnten eine ähnliche Prävalenz von moderater bis schwerer obstruktiver oder zentraler Apnoe zeigen. Diese lag bei 45% und 37%^{29, 34} nach akutem koronaren Syndrom. Jedoch war die Herzfunktion im dort untersuchten Kollektiv besser als in unserem aktuellen Kollektiv³⁴. Bei Schiza et al²⁹ wurden Patienten mit einer LVEF<40% aus der Studie ausgeschlossen. Somit zeigten diese Patienten²⁹ eine weniger eingeschränkte Herzfunktion von 47% und dadurch auch eine geringer ausgeprägte akute Herzinsuffizienz als unsere Patienten²⁵. Nur in unserer Studie²⁵ wurde die linksventrikuläre EF mittels MRT berechnet, was die exakteste Methode zur Erfassung der linksventrikulären Herzfunktion darstellt.

Bei Nakashima et al⁶ zeigte sich eine ähnlich eingeschränkte Herzfunktion wie in unserem Patientenkollektiv. Im Gegensatz zu unserer Studie²⁵ fand sich dort eine Prävalenz von 43% an obstruktiven Apnoen. In anderen Veröffentlichungen wurde jedoch keine⁶ oder nur sehr wenig (>5%)²⁹ zentrale Schlafapnoe innerhalb der Frühphase nach Myokardinfarkt gefunden.

Ein signifikanter Anteil an zentraler Schlafapnoe, wie in unserer aktuellen Studie²⁵ und bei Takama et al³⁴ beobachtet, erscheint plausibel, da es sich hierbei um ein Kollektiv von Patienten mit akutem

Myokardinfarkt und akutem Koronarsyndrom handelt und sich in solch einem Patientenkollektiv normalerweise eine mäßige Herzinsuffizienz finden lässt. Bei unseren Patienten²⁵ zeigte sich die linksventrikuläre Herzfunktion eingeschränkt (44%). Daher sind unsere Ergebnisse²⁵ zur Prävalenz von obstruktiver und zentraler Schlafapnoe vergleichbar mit Studien von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und einem ähnlichem Grad an eingeschränkter Herzfunktion.^{1, 3} In diesen Studien führt das Vorhandensein von obstruktiver und zentraler Schlafapnoe zu einer Verschlechterung der Prognose der Herzinsuffizienz.^{8, 9}

Nur wenige der vorherigen Arbeiten betrachteten die zeitliche Entwicklung der Schlafapnoe nach dem ersten durchgemachten Myokardinfarkt.^{6, 26, 28, 34, 35} Lediglich Schiza et al²⁹ führten eine zweite und zusätzlich eine dritte „Follow up“ PSG nach 1 und 6 Monaten durch, in der unser Ergebnis²⁵ bestätigt wurde und sich der AHI im Zeitverlauf signifikant verringerte. Jedoch wurde dies nicht in Abhängigkeit von der linksventrikulären EF beobachtet und auch schon von Anfang an Patienten mit einer eingeschränkten Herzfunktion (EF<40%) ausgeschlossen.²⁹ In unserer Arbeit²⁵ konnte somit zum ersten Mal gezeigt werden, dass eine Reduzierung der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf von 18% innerhalb des 12-wöchigen Zeitraums nach dem akutem Myokardinfarkt im Zusammenhang mit der Verbesserung der linksventrikulären Herzfunktion steht. Diese Ergebnisse haben vor allem klinische Relevanz und zeigen sich vorwiegend in der Gruppe, die ihre Herzfunktion verbessert, da sich dort bei 31% der Patienten die Schlafapnoe von einer schweren bis moderaten (AHI \geq 15) zu einer leichten Schlafapnoe (AHI<15) verändert.

Experten würden bei einer schweren bis moderaten Schlafapnoe auch ohne jegliche Symptome eine Therapie empfehlen, um das kardiale Outcome zu verbessern.³⁶ Eine Therapie bei leichtgradiger Schlafapnoe (AHI<15) ohne typische klinische Symptomatik wird jedoch nicht empfohlen.³⁶ Bedenkt man die hohe Wahrscheinlichkeit, dass sich der Schweregrad der Schlafapnoe im Zusammenhang mit der Herzfunktion noch ändern kann, unterstützen unsere Ergebnisse²⁵ die

These, dass eine Reevaluation der Schlafapnoe nach Stabilisierung der Herzfunktion nötig ist. Somit können unberechtigte Langzeittherapien von Patienten ohne oder mit nur milder Schlafapnoe, ohne typische klinische Symptomatik, verhindert werden.

Dieser Aspekt geht einher mit Arbeiten, die durch eine Verbesserung der Herzfunktion durch verschiedene Therapien, wie die Implantation eines biventrikulären Herzschrittmachers^{13, 14} oder einer Herztransplantation¹⁵, zeigen konnten, dass sich dadurch auch die Schlafapnoe verbessern lässt.^{11-15, 37} Im Gegensatz zu diesen Studien, die vor allem Patienten mit zentraler Schlafapnoe untersuchten und somit auch eine Reduzierung der zentralen Schlafapnoe feststellen konnten, zeigte sich in unserem Patientenkollektiv²⁵, dass die Verbesserung der Herzfunktion primär durch eine Verminderung der obstruktiven Ereignisse zustande kam. Es fand sich eine geringe, nicht signifikante Reduktion der zentralen Atemereignisse, die sich sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne Verbesserung der Herzfunktion zeigte. Diese Ergebnisse können möglicherweise mit der Tatsache erklärt werden, dass auch das am wachen Patienten abgenommene, kapilläre PaCO_2 einen ähnlichen Anstieg innerhalb der 12 Wochen in den beiden Gruppen zeigte. Dies deutet auf eine ähnliche Stabilisierung der Atemregulation hin.³⁸

Garrigue und seine Kollegen³⁷ konnten eine Reduktion von obstruktiven Ereignissen bei Patienten mit Bradyarrhythmien zeigen, deren kardiales Output durch Overdrive Pacing gesteigert wurde. Jedoch konnte dieses Ergebnis in ähnlichen, randomisierten Kontrollstudien nicht wiederholt werden.³⁹ Somit vervollständigt unsere Arbeit²⁵ Ergebnisse aus vorangegangenen Studien durch das Resultat, dass die Verbesserung der Herzfunktion auch zu einer Verminderung des Schweregrads der obstruktiven Schlafapnoe führt. Wir nehmen an, dass die Verbesserung der obstruktiven Schlafapnoe bei Patienten, die ihre Herzfunktion verbessern konnten mit 1.) einer Reduktion der Hypervolämie nach akuter Herzinsuffizienz und 2.) mit einer Stabilisierung der Atemkontrolle⁴⁰ einhergeht. Der von uns beobachtete Gewichtsverlust in der Gruppe von Patienten nach

Myokardinfarkt, die ihre Herzfunktion verbesserten, verglichen mit der Gruppe, deren Herzfunktion gleich blieb, zeigt, dass diese Patienten ihren Flüssigkeitsüberschuss reduzieren konnten. Da weder die Kontrolle der Atmungsstabilität, des Halsumfangs noch die Menge des Halsödems erfasst wurden, erlaubt die aktuelle Studie²⁵ keine Rückschlüsse auf den zugrunde liegenden Pathomechanismen für die Verminderung obstruktiver, respiratorischer Ereignisse in Zusammenhang mit der Verbesserung der Herzfunktion.

Daher müssen die Ergebnisse im Hinblick auf folgende Limitationen betrachtet werden:

- 1.) Die Beobachtung, dass in der Gruppe derer, die ihre Herzfunktion verbesserten, mehr an Gewicht verloren wurde als in der Gruppe, die ihre Herzfunktion nicht verbesserten, würde den Pathomechanismus unterstützen, dass die geringere Flüssigkeit zu einer geringeren Einengung der oberen Atemwege¹⁶ führt und damit zur Reduktion des Schweregrads der obstruktiven Schlafapnoe beiträgt.^{17, 18} Leider wurden keine weiteren Untersuchungen wie z.B. die Messung des Hals- und Wadenumfangs, zur Unterstützung dieses Pathomechanismus durchgeführt.
- 2.) Zusätzlich zur Herzfunktion hätten andere Faktoren, wie die Zeit in Rückenlage, die Zeit in N3- oder REM-Schlafstadium oder Veränderung der Medikation, zur Verminderung der obstruktiven Ereignisse in der Gruppe mit verbesserter EF beitragen können. Wie unsere Daten zeigen, ist dies in unserer Arbeit²⁵ nicht der Fall.
- 3.) Die Atemanstrengung kann am genauesten durch eine ösophageale Ballondrucksonde gemessen werden,²¹ die wir in unserer Studie nicht verwendet haben. Trotz Verwendung zusätzlicher Kriterien wie „Flattening“, Schnarchen, paradoxe Atemanstrengungsbewegungen und Arousal Position im Zusammenhang mit Hypopnoen und gleichzeitigem Schlafstadium (REM/NREM) zur Unterscheidung von obstruktiven und zentralen respiratorischen Ereignissen²², könnten möglicherweise einige Fehleinteilungen der respiratorischen Ereignisse die Ergebnisse beeinflusst haben.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass schwere bis moderate Schlafapnoe bei 55% der Patienten in der Frühphase nach Myokardinfarkt vorkommt und außerdem, dass sich die Anzahl der Patienten mit schwerer bis moderater Schlafapnoe um 18% innerhalb der ersten 12 Wochen verringert. Von diesen Patienten mit schwerer bis moderater Schlafapnoe zeigten jene 31%, deren Herzfunktion sich in den ersten 12 Wochen nach Myokardinfarkt verbesserte, einen Wechsel von schwerer bis moderater Schlafapnoe ($AHI \geq 15$) zu milder oder keiner Apnoe ($AHI < 15/h$) mit unsicherer oder keiner Therapieindikation.³⁶ Insbesondere verringerten sich obstruktive Apnoen und Hypopnoen.

Somit ergibt sich aus unserer Studie mit Patienten in der Frühphase nach Myokardinfarkt eine wichtige klinische Relevanz: der Schweregrad von Schlafapnoe, einschließlich obstruktiver, kann sich ändern, wenn eine Verbesserung der Herzfunktion stattfindet. Ähnliche Effekte wurden bei Patienten mit chronischer Herzfunktion gezeigt, bei denen durch verschiedene medikamentöse oder chirurgische Therapien eine Verbesserung der Herzfunktion stattfand.^{11, 12} Um unberechtigte Langzeittherapien bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt zu verhindern, unterstützen die Daten unserer Studie, dass eine Reevaluation der Therapie der Schlafapnoe nötig ist, wenn sich die Herzfunktion verändert hat.

5. Literaturverzeichnis

1. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Topfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail.* Mar 2007;9(3):251-257.
2. Schulz R, Blau A, Borgel J, et al. Sleep apnoea in heart failure. *Eur Respir J.* Jun 2007;29(6):1201-1205.
3. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* Oct 1999;160(4):1101-1106.
4. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet.* Aug 4 1990;336(8710):261-264.
5. Lee CH, Khoo SM, Tai BC, et al. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest.* Jun 2009;135(6):1488-1495.
6. Nakashima H, Katayama T, Takagi C, et al. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* Oct 2006;27(19):2317-2322.
7. Corra U, Pistono M, Mezzani A, et al. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence. *Circulation.* Jan 3 2006;113(1):44-50.
8. Jilek C, Krenn M, Sebah D, et al. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. *Eur J Heart Fail.* Jan 2010;13(1):68-75.
9. Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* Apr 17 2007;49(15):1625-1631.
10. Chami HA, Resnick HE, Quan SF, Gottlieb DJ. Association of incident cardiovascular disease with progression of sleep-disordered breathing. *Circulation.* Mar 29 2011;123(12):1280-1286.
11. Rubin AE, Gottlieb SH, Gold AR, Schwartz AR, Smith PL. Elimination of central sleep apnoea by mitral valvuloplasty: the role of feedback delay in periodic breathing. *Thorax.* Feb 2004;59(2):174-176.
12. Yasuma F, Hayashi H, Noda S, Tsuzuki M, Tanaka M, Okada T. A case of mitral regurgitation whose nocturnal periodic breathing was improved after mitral valve replacement. *Jpn Heart J.* Mar 1995;36(2):267-272.
13. Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* Jul 7 2004;44(1):68-71.
14. Vazir A, Hastings PC, Morrell MJ, et al. Resolution of central sleep apnoea following implantation of a left ventricular assist device. *Int J Cardiol.* Feb 4 2010;138(3):317-319.
15. Mansfield DR, Solin P, Roebuck T, Bergin P, Kaye DM, Naughton MT. The effect of successful heart transplant treatment of heart failure on central sleep apnea. *Chest.* Nov 2003;124(5):1675-1681.
16. Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, et al. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* Dec 15 2006;174(12):1378-1383.
17. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying

concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. Apr 13 2010;121(14):1598-1605.

18. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med*. Feb 1 2009;179(3):241-246.
19. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. Dec 2008;29(23):2909-2945.
20. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. Jun 1993;87(6 Suppl):VI17-23.
21. Iber C, American Academy of Sleep Medicine. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events : rules, terminology and technical specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
22. Randerath WJ, Treml M, Priegnitz C, Stieglitz S, Haggmeyer L, Morgenstern C. Evaluation of a noninvasive algorithm for differentiation of obstructive and central hypopneas. *Sleep*. Mar 2013;36(3):363-368.
23. Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, et al. NT-ProBNP in outpatients after myocardial infarction: interaction between symptoms and left ventricular function and optimized cut-points. *J Card Fail*. Jun 2005;11(5 Suppl):S21-27.
24. Buchner S, Debl K, Barlage S, et al. Dynamic changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention: a marker of ischemic burden, reperfusion and outcome. *Clin Chem Lab Med*. Jun 2010;48(6):875-881.
25. Buchner S*, Greimel T*, Hetzenecker A, et al. Natural course of sleep-disordered breathing after acute myocardial infarction. *Eur Respir J*. Nov 2012;40(5):1173-1179,*authors contributed equally.
26. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. Jan 1 2007;99(1):26-30.
27. Mehra R, Principe-Rodriguez K, Kirchner HL, Strohl KP. Sleep apnea in acute coronary syndrome: high prevalence but low impact on 6-month outcome. *Sleep Med*. Sep 2006;7(6):521-528.
28. Meng S, Fang L, Wang CQ, Wang LS, Chen MT, Huang XH. Impact of obstructive sleep apnoea on clinical characteristics and outcomes in patients with acute coronary syndrome following percutaneous coronary intervention. *J Int Med Res*. Sep-Oct 2009;37(5):1343-1353.
29. Schiza SE, Simantirakis E, Bouloukaki I, et al. Sleep disordered breathing in patients with acute coronary syndromes. *J Clin Sleep Med*. Feb 15 2012;8(1):21-26.
30. Marin JM, Carrizo SJ, Kogan I. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction: clinical implications of the association. *Sleep*. Dec 15 1998;21(8):809-815.
31. Arzt M, Harth M, Luchner A, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circulation*. Apr 22 2003;107(15):1998-2003.
32. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. Sep 18 2006;166(16):1716-1722.

33. Arzt M, Young T, Peppard PE, et al. Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke. *Stroke*. Mar 2010;41(3):e129-134.
34. Takama N, Kurabayashi M. Possibility of close relationship between sleep disorder breathing and acute coronary syndrome. *J Cardiol*. Apr 2007;49(4):171-177.
35. Saito T, Yoshikawa T, Sakamoto Y, Tanaka K, Inoue T, Ogawa R. Sleep apnea in patients with acute myocardial infarction. *Crit Care Med*. Jul 1991;19(7):938-941.
36. Mayer G FI, Fischer J, Penzel T, Riemann D, Rodenbeck A, Sitter H, Teschler H. S3-Leitlinie, Nicht erholsamer Schlaf, Schlafstörungen. *Somnology*. 2009;13:4-160.
37. Garrigue S, Bordier P, Jais P, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med*. Feb 7 2002;346(6):404-412.
38. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis*. Aug 1993;148(2):330-338.
39. Pepin JL, Defaye P, Garrigue S, Poezevara Y, Levy P. Overdrive atrial pacing does not improve obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. Feb 2005;25(2):343-347.
40. Jordan AS, Wellman A, Edwards JK, et al. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. Nov 2005;99(5):2020-2027.

6. Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn Prof. Dr. med Michael Arzt für die ausgezeichnete Betreuung, seine Unterstützung und sein mir entgegenbrachtes Vertrauen. Desweiteren möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med Stefan Buchner, Frau Ruth Luigart, Frau Astrid Braune, Frau Isabell Haller und Frau Astrid Maria Brandl-Novak bedanken.



Natural course of sleep-disordered breathing after acute myocardial infarction

Stefan Buchner^{*,†}, Tanja Greimel^{*,†}, Andrea Hetzenecker[#], Andreas Luchner^{*},
Okka W. Hamer[†], Kurt Debl^{*}, Florian Poschenrieder[†], Claudia Fellner[†],
Günter A.J. Riegger^{*}, Michael Pfeifer^{*,#} and Michael Arzt^{*}

ABSTRACT: The aim of this study was to test whether an improvement of left ventricular ejection fraction (EF) in the early phase after acute myocardial infarction is associated with a reduction of the severity of central and obstructive sleep apnoea.

40 consecutive patients with acute myocardial infarction underwent polysomnography and cardiovascular magnetic resonance imaging within 5 days and 12 weeks after the event to assess sleep apnoea and cardiac function. We stratified the sample in patients who improved their left ventricular EF within 12 weeks by $\geq 5\%$ (improved EF group, $\Delta EF 9 \pm 1\%$, $n=16$) and in those who did not (unchanged EF group, $\Delta EF -1 \pm 1\%$, $n=24$).

Prevalence of sleep apnoea (≥ 15 apnoea and hypopnoea events $\cdot h^{-1}$) within ≤ 5 days after myocardial infarction was 55%. Apnoea and hypopnoea events $\cdot h^{-1}$ were significantly more reduced in the improved EF group compared with the unchanged EF group (-10 ± 3 versus 1 ± 3 events $\cdot h^{-1}$; $p=0.036$). This reduction was based on a significant alleviation of obstructive events (-7 ± 2 versus 4 ± 3 events $\cdot h^{-1}$; $p=0.009$), while the reduction of central events was similar between groups ($p=0.906$).

An improvement of cardiac function early after myocardial infarction is associated with an alleviation of sleep apnoea. This finding suggests that re-evaluation of treatment indication for sleep apnoea is needed when a change in cardiac function occurs.

KEYWORDS: Acute myocardial infarction, coronary artery disease, heart failure, sleep apnoea, ventilation

Obstructive and central sleep apnoea (OSA and CSA) are highly prevalent in patients with chronic heart failure [1–3], as well as in patients with acute left ventricular failure, e.g. acute myocardial infarction (AMI) [4–6]. The interactions between sleep apnoea and heart failure (HF) are bi-directional. 1) Sleep apnoea may contribute to the progression of HF by exposing the heart to intermittent hypoxia, increased pre-load and after-load, sympathetic activation and vascular endothelial dysfunction. For example, in a previous observational study the presence of sleep apnoea early after AMI was linked to impaired recovery of cardiac function [6]. Ultimately, both OSA and CSA confer an increased mortality risk in patients with chronic HF [7–9]. 2) Conversely, there is epidemiological [10] and clinical evidence [11–15] that cardiovascular disease and especially HF can contribute to the development or worsening of sleep apnoea. It has been clearly demonstrated for several treatments of HF that improvement of cardiac function can alleviate or even abolish CSA. Examples of treatments improving cardiac function

in patients with CSA include mitral valvuloplasty [11, 12], implantation of a biventricular cardiac device [13, 14] and cardiac transplantation [15]. However, the effect of an improvement of cardiac function on the severity of OSA has not been studied yet.

There is evidence from physiological experiments that fluid overload in HF with consecutive nocturnal rostral fluid shift is associated with upper airway narrowing [16] and the severity of OSA [17, 18]. This fluid shift was directly related to the degree of leg oedema and sitting time, and inversely related to the degree of physical activity [17]. This mechanism may be reversed or attenuated by an improvement of cardiac function followed by less leg oedema and rostral fluid shift.

Thus, we hypothesised that an increase in ejection fraction (EF) in the early phase after AMI is associated with a reduction of the severity of CSA as well as OSA. To test this hypothesis, we studied a sample of patients with AMI and successful percutaneous coronary intervention (PCI). In this

AFFILIATIONS

*Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg,

[†]Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, and

[#]Zentrum für Pneumologie, Klinik Donaustauf, Donaustauf, Germany.

[†]Authors contributed equally.

CORRESPONDENCE

M. Arzt

Centre for Sleep Medicine, Dept of Internal Medicine II

University Hospital Regensburg

Franz-Josef-Strauss-Allee 11

93053 Regensburg

Germany

E-mail: michael.arzt@klinik.uni-regensburg.de

Received:

Oct 04 2011

Accepted after revision:

Feb 01 2012

First published online:

March 22 2012

context, AMI is a model for acute HF, with one group of patients who improve their cardiac function and another whose left ventricular function remains impaired in the early phase after AMI when treated according to current international guidelines for therapy of AMI [19].

METHODS

Patients

In a prospective observational clinical study, patients with an AMI who were referred to the Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Germany, between March 2009 and May 2010 were evaluated for eligibility (fig. 1). Inclusion criteria were: 1) aged between 18 and 80 yrs; 2) primary AMI with ST elevation in ECG; 3) successful PCI within 24 h after AMI; and 4) written informed consent. Medications were given according to international guidelines [19].

Exclusion criteria were: 1) aged <18 or >80 yrs; 2) former AMI with Q-waves in the ECG; 3) indication for a second PCI or surgical myocardial revascularisation; 4) cardiac shock (need of catecholamines); 5) implanted cardiac device or other

contraindications for cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR); 6) known treated or untreated sleep apnoea or at least moderate degree of lung diseases; and 7) former stroke. The protocol was approved by the local ethics committee and all patients provided written informed consent. Eligible patients underwent an overnight in-laboratory sleep study (polysomnography (PSG)) and CMR ≤ 5 days and 12 weeks after PCI.

Patients were stratified according to the change of left ventricular EF ($\Delta\text{EF} = \text{EF at 12 weeks} - \text{EF baseline}$): 1) the sample of patients who improved their EF within 12 weeks after AMI by $\geq 5\%$ (improved EF group); and 2) those who did not ($\Delta\text{EF} < 5\%$; unchanged EF group; fig. 1). An increase of EF by $\geq 5\%$ was a strong predictor of survival in HF patients [20].

Polysomnography

PSG was performed in all subjects using standard polysomnographic techniques (Alice System; Respironics, Pittsburgh, PA, USA) [8]. Respiratory efforts were measured with the use of respiratory inductance plethysmography and airflow by nasal pressure. Sleep stages and arousals, as well as apnoeas, hypopnoeas and respiratory effort-related arousals (RERA), were determined according to the American Academy of Sleep Medicine (AASM) guidelines by one experienced sleep technician blinded to the clinical data [21]. Hypopnoea definition A was used [21]. In addition, hypopnoeas were classified as obstructive if there was out-of-phase motion of the ribcage and abdomen, or if airflow limitation was present. In order to achieve optimal distinction between obstructive and central hypopnoeas without using an oesophageal balloon, we used additional criteria, such as flattening, snoring, paradoxical effort movements, arousal position relative to hypopnoeas and associated sleep stage (rapid eye movement (REM)/non-REM) [22]. CSA was defined as $>50\%$ central apnoeas and hypopnoeas of all apnoeas and hypopnoeas.

Cardiovascular magnetic resonance

CMR studies were performed on a clinical 1.5 Tesla scanner (Avanto, Siemens Healthcare Sector, Erlangen, Germany) using a phased array receiver coil during breath-hold and that was ECG triggered. Examination of ventricular function was performed by acquisition of steady-state free precession (SSFP) cine images in standard short axis planes (trueFISP; slice thickness 8 mm, inter-slice gap 2 mm, repetition time 60.06 ms, echo time 1.16 ms, flip angle 60° , matrix size 134×192 and readout pixel bandwidth $930 \text{ Hz} \cdot \text{pixel}^{-1}$). The number of Fourier lines per heart beat was adjusted to allow the acquisition of 25 cardiac phases covering systole and diastole within a cardiac cycle. The field of view was 300 mm on average and was adapted to the size of the patient. Calculation of left ventricular volumes and EF was performed in the serial short axis slices using commercially available software (syngo Argus, version B15; Siemens Healthcare Sector).

Statistical analysis

Continuous data are expressed as mean \pm SD, unless otherwise indicated. Differences between groups were assessed by two-sided unpaired t-tests for continuous variables and by Chi-squared tests for nominal variables. If the expected counts were <5 , Fisher's exact test was used. ANCOVA was used to compare changes of outcome variables over time between groups. A two-sided p-value of <0.05 was considered as statistically significant.

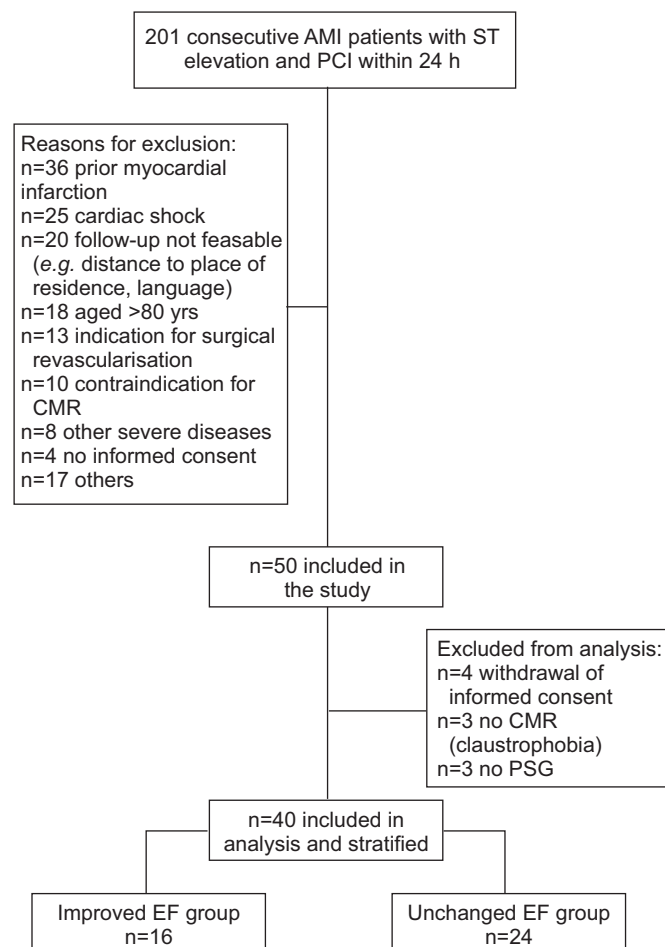


FIGURE 1. Flow diagram of patients included in the study. AMI: acute myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention; CMR: cardiovascular magnetic resonance; PSG: polysomnography; improved ejection fraction (EF) group: improvement of left ventricular EF within 12 weeks after AMI by $\geq 5\%$; unchanged EF group: improvement of left ventricular EF within 12 weeks after AMI by $<5\%$.

All analyses were performed using SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Patient characteristics

50 consecutive patients who were admitted to our institution with ST elevation AMI and underwent PCI within the first 24 h fulfilled the inclusion and exclusion criteria, and gave written informed consent (fig. 1). 10 of these patients were excluded from analysis due to withdrawal of informed consent, missing PSG or CMR data. None of the participants died or was lost to follow-up (fig. 1). The remaining 40 patients were stratified in the improved EF group ($n=16$) and the unchanged EF group ($n=24$; fig. 1). The improved EF group showed a significant improvement in EF of $9 \pm 1\%$, whereas the unchanged EF group remained unchanged ($-1 \pm 1\%$, $p<0.001$; fig. 2). Compared with the patients in the improved EF group, the patients in the unchanged EF group showed no significant differences in age, sex, body mass index, weight or smoking status at baseline (table 1). Furthermore, maximum creatine kinase, systolic and diastolic blood pressure, heart rate, creatinine and EF at baseline were similar in both groups. Both groups showed no significant differences in pre-existing diseases such as diabetes, hypertension or coronary artery disease (table 1). N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) 1 day after the AMI was similarly elevated in the improved EF and the unchanged EF groups, respectively (table 1), indicating a moderate degree of HF [23, 24]. Early after PCI, the majority of patients underwent chest radiographs and echocardiograms, which were not part of the study protocol; these indicated pulmonary congestion in 45% and a dilated vena cava inferior without respiratory variation 43%, respectively. The frequency of such signs of pulmonary congestion were similar in both groups ($p=0.524$ and $p=0.728$, respectively).

The mean Epworth Sleepiness Scale score at baseline was similar and in the normal range in both groups ($p=0.529$;

table 1), indicating no excessive daytime sleepiness. There were no significant differences in the frequencies of β -blocker, angiotensin-converting enzyme inhibitors/AT1 antagonists or diuretic use at baseline and at follow-up time between the improved and unchanged EF groups (table 2).

Type and severity of sleep apnoea in the early phase after AMI

The prevalence of moderate-to-severe sleep apnoea (apnoea/hypopnoea index (AHI) ≥ 15 events \cdot h $^{-1}$) in the entire sample of AMI patients was 55% at <5 days after PCI, of whom half predominantly had CSA and half predominantly had OSA, respectively. After the 12-week observational period, there was a modest statistically nonsignificant reduction of sleep apnoea prevalence from 55% to 45% ($p=0.371$).

To evaluate the change of sleep apnoea severity according to change in EF, we retrospectively stratified in individuals who improved their EF (the improved EF group) and in those who did not (the unchanged EF group; fig. 1). While the severity of sleep apnoea did not change significantly from <5 days to 12 weeks after PCI in the unchanged EF group (AHI 22 ± 5 to 23 ± 5 events \cdot h $^{-1}$; $p=0.756$), AHI was significantly reduced in the improved EF group (21 ± 4 to 11 ± 2 events \cdot h $^{-1}$; $p=0.010$; fig. 3). With respect to sleep apnoea type, the improved EF group showed a greater reduction of obstructive AHI compared with the unchanged EF group ($p=0.009$; table 3 and fig. 3). In contrast, there was a modest nonsignificant decrease of central AHI that was similar in the improved EF and unchanged EF groups ($p=0.906$; table 3 and fig. 3); this was paralleled by a similar rise of the awake arterialised capillary carbon dioxide tension ($p=0.958$; table 3 and fig. 4).

Such findings are confirmed in linear regression models using the changes of left ventricular EF and AHI, central AHI and obstructive AHI within the 12-week follow-up period as continuous variables. An increase of left ventricular EF was significantly associated with a decrease of AHI and obstructive AHI but not central AHI (β coefficient (95% confidence interval): AHI 0.37 (0.17–1.69), $p=0.018$; obstructive AHI 0.33 (0.01–1.25), $p=0.045$; and central AHI 0.14 (–0.35–0.95), $p=0.339$).

While the prevalence of moderate-to-severe sleep apnoea (AHI $\geq 15 \cdot h^{-1}$) was reduced from 69% to 38% ($p=0.077$) in the improved EF group at baseline and at follow-up, the EF unchanged group's prevalence of moderate-to-severe sleep apnoea remained similar (from 46% to 50%; $p=0.773$). The prevalence of OSA was in the improved EF group (from 31% to 6%, $p=0.070$), whereas it showed an increase in the unchanged EF group from baseline to follow-up time (from 25% to 31%; $p=0.608$). In contrast to the EF unchanged group, 31% of the patients from the EF improved group shifted from a moderate-to-severe degree of sleep apnoea to <15 apnoeas and hyperpnoeas per hour of sleep (0% versus 31%; $p=0.007$).

The observed alleviation of sleep apnoea in the improved EF group was associated with a significant increase in mean arterial oxygen saturation, whereas minimum arterial oxygen saturation, sleep efficiency, and the proportion of N3 and rapid eye movement sleep stage did not change significantly (table 3).

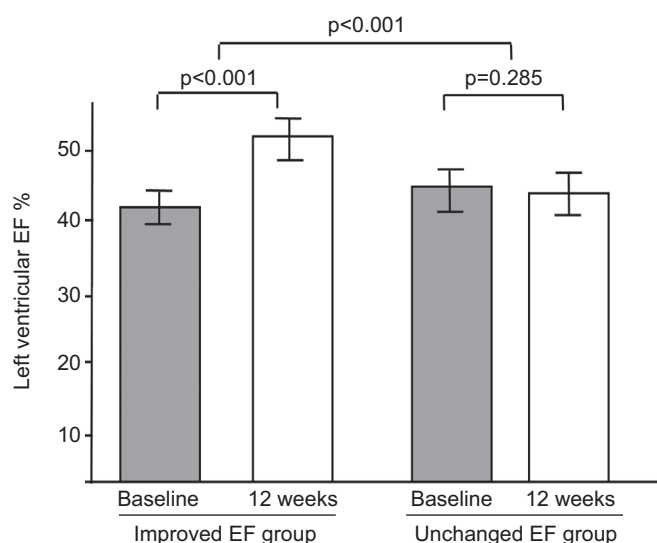


FIGURE 2. Change of left ventricular ejection fraction (EF). Improved EF group: improvement of left ventricular EF within 12 weeks after acute myocardial infarction (AMI) by $\geq 5\%$; unchanged EF group: improvement of left ventricular EF within 12 weeks after AMI by $<5\%$.

TABLE 1 Patient characteristics

	Improved left ventricular EF	Unchanged left ventricular EF	p-value
Subjects n	16	24	
Age yrs	55 ± 9	56 ± 11	0.755
Males	15 (94)	17 (71)	0.114
Weight kg	87 ± 11	84 ± 19	0.672
Body mass index kg·m⁻²	28 ± 3	28 ± 4	0.506
Current smoking	8 (50)	15 (63)	0.936
Maximal creatinine kinase U·L⁻¹	1820 ± 1471	1930 ± 1370	0.813
Troponin I ng·mL⁻¹	27 ± 81	36 ± 84	0.739
NT-proBNP pg·mL⁻¹	1390 ± 1180	1693 ± 1720	0.546
Kreatinin mg·dL⁻¹	1 ± 0.4	1 ± 0.3	0.216
Left ventricular EF %	43 ± 2	45 ± 2	0.421
Hypertension	9 (56)	13 (54)	0.897
Diabetes mellitus	4 (25)	3 (13)	0.308
Atrial fibrillation	1 (6)	0 (0)	0.215
AHI events·h⁻¹	21 ± 14	22 ± 26	0.887
Obstructive AHI events·h⁻¹	12 ± 10	10 ± 10	0.526

Data are presented as n (%) or mean ± SD, unless otherwise stated. EF: ejection fraction; NT-proBNP: N-terminal probrain natriuretic peptide; AHI: apnoea/hypopnoea index; improved EF group: improvement of left ventricular EF within 12 weeks after acute myocardial infarction (AMI) by ≥ 5%; unchanged EF group: improvement of left ventricular EF within 12 weeks after AMI by < 5%.

Clinical course

To evaluate whether either cardiac medication or fluid retention had an impact on the association between change of cardiac function and severity of sleep apnoea, we compared 1) the intake of cardiac medication at baseline and follow-up (table 1) and 2) the weight change, as a surrogate for fluid retention, over the follow-up period between the improved EF and the unchanged EF groups.

1) Patients of both the improved EF and the unchanged EF group showed no significant differences in medication at baseline and follow-up (table 1). All patients received acetylsalicylic acid and either clopidogrel or prasugrel for platelet aggregation inhibition and angiotensin-converting-enzyme (ACE)-inhibitors or angiotensin II type 1 (AT1) antagonists at baseline. The majority of patients from both groups received

β-blockers, only one patient in the unchanged EF group did not receive a β-blocker at baseline, because of bradycardia. The vast majority of patients kept the ACE-inhibitors or AT1-antagonists and β-blockers until follow-up (table 2). All patients with clinical evidence of fluid overload (e.g. pulmonary or peripheral oedema) received diuretics. The use of loop diuretics and thiazide diuretics was similar in both groups at baseline and follow-up (table 2).

2) While the improved EF group showed a weight loss, the unchanged EF group gained weight (approximately -1 ± 1 kg versus 2 ± 1 kg; $p=0.062$).

DISCUSSION

This study provides several novel observations. First, 12 weeks following an AMI, patients have a very high prevalence of

TABLE 2 Medication at baseline and follow-up

	Improved left ventricular EF	Unchanged left ventricular EF	p-value
Baseline			
ACE inhibitor/AT1 antagonist	16 (100)	24 (100)	1.000
β-blocker	16 (100)	23 (96)	0.408
Loop diuretics	2 (13)	5 (21)	0.497
Thiazide diuretics	3 (19)	4 (17)	0.865
12 weeks			
ACE inhibitor/AT1 antagonist	14 (89)	22 (92)	0.455
β-blocker	16 (100)	22 (92)	0.236
Loop diuretics	2 (13)	6 (26)	0.301
Thiazide diuretics	2 (13)	5 (22)	0.460

Data are presented as n (%), unless otherwise stated. EF: ejection fraction; ACE: angiotensin-converting-enzyme; AT1: angiotensin II type 1.

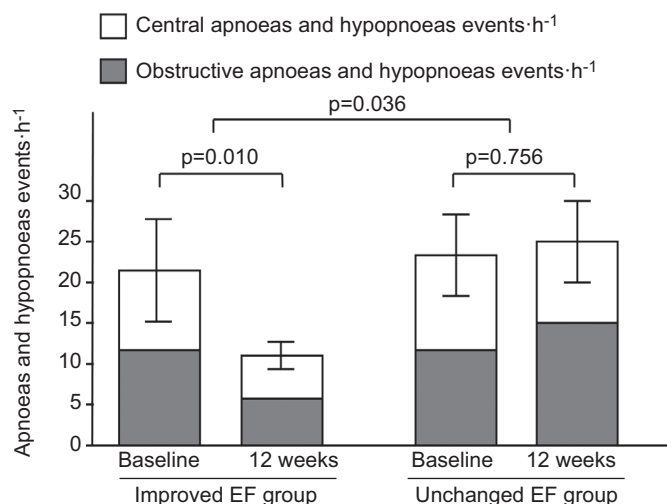


FIGURE 3. Change of the severity of sleep apnoea according to the change of cardiac function. EF: ejection fraction; improved EF group: improvement of left ventricular EF within 12 weeks after acute myocardial infarction (AMI) by $\geq 5\%$; unchanged EF group: improvement of left ventricular EF within 12 weeks after AMI by $<5\%$.

moderate-to-severe sleep apnoea (45%), of which $\sim 50\%$ is obstructive and 50% is central in nature. Secondly, there is a modest reduction of sleep apnoea prevalence 12 weeks after a first AMI. Thirdly, improvement of cardiac function within the first 12 weeks after AMI is associated with a significant alleviation of sleep apnoea severity. In particular, especially obstructive apnoeas and hypopnoeas were reduced.

The prevalence of sleep apnoea in the acute phase after a first AMI in the current study is confirmed by several previous studies [5, 6, 25–27]. NAKASHIMA *et al.* [6] and YUMINO *et al.* [25] performed their sleep studies between 14–21 days after primary PCI, whereas other previous studies used a similar time-point to the present study to assess sleep apnoea at baseline (<5 days after AMI) [5, 26, 28].

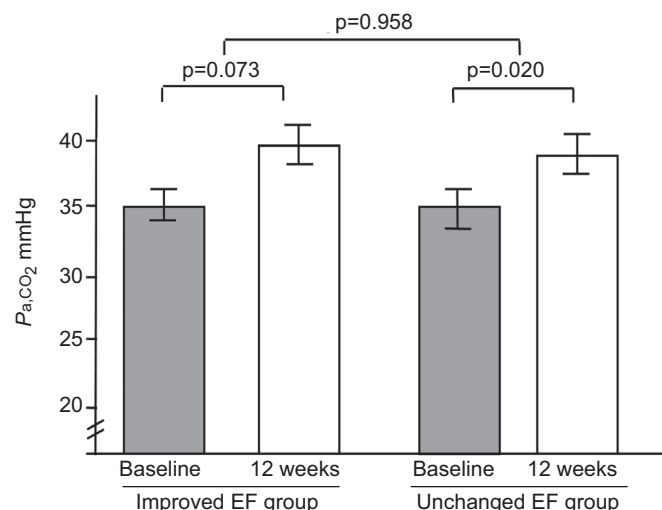


FIGURE 4. Change of arterial carbon dioxide tension (P_{a,CO_2}) according to the change of cardiac function. EF: ejection fraction; improved EF group: improvement of left ventricular EF within 12 weeks after acute myocardial infarction (AMI) by $\geq 5\%$; unchanged EF group: improvement of left ventricular EF within 12 weeks after AMI by $<5\%$.

In the present study, the prevalence of an at least moderate degree of OSA and CSA was 28% and 28% within the first 5 days after AMI, respectively. In none of the patients was sleep apnoea suspected on clinical grounds, although 55% of patients had an at least moderate degree of sleep apnoea. One reason for this could be that, after AMI, patients did not report daytime hypersomnolence. This finding is in accordance with previous reports demonstrating a dissociation of sleep apnoea from hypersomnolence in patients with cardiovascular disease such as HF and stroke [29–31]. Furthermore, in the present study, both groups have poor sleep efficiency, similar to previous studies of patients with chronic HF [30].

PSG has been used in only one previous report studying sleep apnoea early after acute coronary syndrome [32], and the authors

TABLE 3 Respiratory and sleep characteristics according to the change of cardiac function

	Improved left ventricular EF			Unchanged left ventricular EF			p-value
	Baseline	12 weeks	p-value	Baseline	12 weeks	p-value	
Respiratory characteristic							
AHI events·h ⁻¹	21 ± 14	11 ± 9	0.010	22 ± 26	23 ± 24	0.756	0.036
Obstructive AHI events·h ⁻¹	12 ± 10	6 ± 4	0.008	10 ± 10	14 ± 19	0.166	0.009
Central AHI events·h ⁻¹	10 ± 12	6 ± 6	0.342	12 ± 23	6 ± 10	0.287	0.906
Pa,CO ₂ mmHg	35.2 ± 4.2	37.6 ± 3.6	0.073	35.2 ± 2.2	37.6 ± 3.4	0.002	0.958
Mean Sa,O ₂ %	93.4 ± 1.8	94.4 ± 1.4	0.041	93.8 ± 1.9	94.0 ± 1.5	0.398	0.149
Sa,O _{2,min}	85.0 ± 7.9	86.5 ± 6.3	0.546	85.6 ± 6.3	85.4 ± 6.4	0.335	0.471
Sleep characteristic							
Sleep efficiency %	76 ± 1	74 ± 1	0.544	70 ± 1	70 ± 1	0.135	0.150
N3 %	16 ± 6	14 ± 6	0.413	17 ± 9	16 ± 10	0.594	0.717
REM %	17 ± 6	15 ± 7	0.394	16 ± 8	14 ± 7	0.097	0.757
ESS	8 ± 5	7 ± 3	0.886	7 ± 4	6 ± 3	0.617	0.821

Data are presented as mean \pm SD, unless otherwise stated. EF: ejection fraction; AHI: apnoea/hypopnoea index; P_{a,CO_2} : arterial carbon dioxide tension; Sa,O_2 : arterial oxygen saturation; $Sa,O_{2,min}$: minimum arterial oxygen saturation; N3: % of total sleep time spent in N3 sleep stage; REM: % of total sleep time spent in rapid eye movement sleep stage, ESS: Epworth Sleepiness Scale score.

made the distinction between OSAs and CSAs during sleep [21]. Similar to our data, moderate-to-severe OSA and CSA was prevalent in 45 and 37%, respectively, of acute coronary syndrome patients [32]. However, the reported sample had less impaired cardiac function [32]. In contrast to our data, NAKASHIMA *et al.* [6] report a proportion of 43% OSA and no CSA in a sample of patients with AMI 14–21 days after the event. In this study [6], cardiac function was impaired similarly to our patients.

A significant proportion of CSA as observed in the present study, and a similar report from TAKAMA and KURABAYASHI [32], in a sample of AMI and acute coronary syndrome patients with a moderate degree of HF, is plausible. In our sample, left ventricular EF was impaired (EF 44%). Thus the prevalence of CSA and OSA in the AMI patients of our study is comparable with that reported in samples of patients with chronic HF and with a similar degree of cardiac impairment [1, 3]. In such samples of chronic HF, CSA, as well as OSA, is associated with impaired prognosis [8, 9].

None of the previous studies focused on the time course of sleep apnoea after the first AMI [6, 25, 27, 32, 33]. For the first time, we could demonstrate an 18% reduction of apnoea and hypopnoea events·h⁻¹ of sleep from >5 days to 12 weeks after an AMI in association with an improvement in cardiac function. The magnitude of this effect is of clinical relevance in the group of patients who improved their cardiac function because 31% of such patients shifted from a moderate-to-severe degree of sleep apnoea to mild or no sleep apnoea (AHI<15). While many experts would recommend treatment in patients with moderate-to-severe sleep-disordered breathing (SDB) regardless of symptoms based on the potential effects on cardiovascular outcome, treatment is not indicated in those with mild SDB (AHI<15) without sleep apnoea-related symptoms [34]. Considering the high likelihood that the severity of sleep apnoea changes in association with changes of cardiac function, present data support the re-evaluation of sleep apnoea after improvement of cardiac function in order to prevent unjustified long-term treatment of patients without sleep apnoea or mild sleep apnoea without sleep apnoea-related symptoms. This finding is in line with previous studies that demonstrated that improvement of cardiac function by various therapies, such as implantation of a biventricular cardiac device [13, 14] and cardiac transplantation [15], correlates with an attenuation of the severity of sleep apnoea [11–15, 35]. In contrast to most studies [11–15], which observed patients with CSA and found an improvement in CSA, we demonstrated that, in our sample of AMI patients, the reduction of sleep apnoea in the group with an improvement of left ventricular EF is mainly caused by the reduction of OSA. There was a modest nonsignificant reduction of central respiratory events that was similar in patients with improved and unchanged cardiac function, respectively. This finding may be explained by the fact that the awake arterial carbon dioxide tension similarly increased in both groups within the 12-week follow-up period, suggesting an increase in ventilator control stability [36].

GARRIGUE *et al.* [35] observed a reduction in obstructive respiratory events as a consequence of increasing cardiac output by atrial overdrive pacing in patients with bradyarrhythmias. However, this was not confirmed in a similar randomised controlled trial [37]. Thus, the current study complements previous reports by demonstrating that an improvement of

cardiac function is also leading to a decrease in the severity of the OSA. We assume that the improvement of OSA in patients after AMI who improved their cardiac function correlates with 1) a decrease in hypervolaemia after the acute HF and 2) a reduction of ventilator control stability [38]. The observed loss of weight in the group of AMI patients who improved their left ventricular EF compared with those with stable ventricular function indicates that such patients reduced their fluid overload. As neither ventilator control stability nor neck circumference nor oedema in the neck were assessed, the present study design does not allow firm conclusions with respect to the underlying pathomechanisms for the reduction of obstructive respiratory events in conjunction with an improvement of cardiac function.

Findings have to be interpreted in the light of the following limitations. 1) The finding that the improved EF group lost more weight than the unchanged EF group would be in line with the potential pathomechanism that those patients who improved their EF may have less rostral fluid shift contributing to upper airway narrowing [16] and, hence, the severity of OSA [17, 18]. Other assessments to support this or other pathomechanisms (*e.g.* neck circumference and fluid displacement from the legs) were not performed. 2) In addition to cardiac function, other factors may have contributed to alleviation of OSA in the improved EF group. Our data support the fact that such effect was not related to time spent in the supine position and to changes in medication. 3) Breathing effort can be most accurately measured using an oesophageal balloon [21], which was not used in the present study. In spite of the implementation of additional criteria, such as flattening, snoring, paradoxical effort movements, arousal position relative to hypopnoeas and associated sleep stage (REM/non-REM), to distinguish between obstructive and central respiratory events [22], some misclassification may have biased the results with respect to the type of sleep apnoea.

In summary, we showed that moderate-to-severe sleep apnoea is present in 55% of patients in the early phase after AMI and that the number of patients with moderate-to-severe sleep apnoea is reduced by 18% after 12 weeks. Of those patients who improved their cardiac function within the first 12 weeks after AMI, a substantial proportion (31%) shifted from moderate-to-severe sleep apnoea to no or mild sleep apnoea (AHI<15 events·h⁻¹) with no or uncertain indication for treatment [34]. In particular, obstructive apnoeas and hypopnoeas were reduced.

Thus, the present findings in patients in the early phase after AMI contribute to the clinically important information that the severity of sleep apnoea, including OSA, changes when an improvement in cardiac function occurs. Similar effects may be observed after several other medical or surgical interventions in patients with HF that improve cardiac function [11–15]. To prevent unjustified long-term treatment in patients with HF, the present findings support the fact that the indication for treatment of sleep apnoea should be re-evaluated when an improvement in cardiac function occurs.

STATEMENT OF INTEREST

A statement of interest for M. Arzt can be found at www.erj.ersjournals.com/site/misc/statements.xhtml

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank K. Reiter, D. Spanja, H. Koitsch and K. Ziczinski (Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinik Regensburg, Regensburg,

Germany), and A. Brandl-Novak, A. Braune and R. Luigart (Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinik Regensburg) for excellent technical assistance.

REFERENCES

- Oldenburg O, Lamp B, Faber L, *et al.* Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 251–257.
- Schulz R, Blau A, Borgel J, *et al.* Sleep apnoea in heart failure. *Eur Respir J* 2007; 29: 1201–1205.
- Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, *et al.* Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101–1106.
- Hung J, Whitford EG, Parsons RW, *et al.* Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261–264.
- Lee CH, Khoo SM, Tai BC, *et al.* Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest* 2009; 135: 1488–1495.
- Nakashima H, Katayama T, Takagi C, *et al.* Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 2317–2322.
- Corra U, Pistono M, Mezzani A, *et al.* Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence. *Circulation* 2006; 113: 44–50.
- Jilek C, Krenn M, Sebah D, *et al.* Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. *Eur J Heart Fail* 2010; 13: 68–75.
- Wang H, Parker JD, Newton GE, *et al.* Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625–1631.
- Chami HA, Resnick HE, Quan SF, *et al.* Association of incident cardiovascular disease with progression of sleep-disordered breathing. *Circulation* 2011; 123: 1280–1286.
- Rubin AE, Gottlieb SH, Gold AR, *et al.* Elimination of central sleep apnoea by mitral valvuloplasty: the role of feedback delay in periodic breathing. *Thorax* 2004; 59: 174–176.
- Yasuma F, Hayashi H, Noda S, *et al.* A case of mitral regurgitation whose nocturnal periodic breathing was improved after mitral valve replacement. *Jpn Heart J* 1995; 36: 267–272.
- Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, *et al.* Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 68–71.
- Vazir A, Hastings PC, Morrell MJ, *et al.* Resolution of central sleep apnoea following implantation of a left ventricular assist device. *Int J Cardiol* 2010; 138: 317–319.
- Mansfield DR, Solin P, Roebuck T, *et al.* The effect of successful heart transplant treatment of heart failure on central sleep apnea. *Chest* 2003; 124: 1675–1681.
- Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, *et al.* Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1378–1383.
- Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, *et al.* Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010; 121: 1598–1605.
- Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, *et al.* Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 241–246.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, *et al.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909–2945.
- Cintron G, Johnson G, Francis G, *et al.* Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87: Suppl. 6, VII7–VII23.
- Iber C, American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchester, American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- Randerath W, Morgenstem C, Oltmann A, *et al.* Evaluation of a new PSG based algorithm to differentiate obstructive and central hypopneas. *Eur Respir J* 2010; 36: Suppl. 54, p 4407.
- Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, *et al.* NT-ProBNP in outpatients after myocardial infarction: interaction between symptoms and left ventricular function and optimized cut-points. *J Card Fail* 2005; 11: S21–S27.
- Buchner S, Debl K, Barlage S, *et al.* Dynamic changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention: a marker of ischemic burden, reperfusion and outcome. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 875–881.
- Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, *et al.* Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99: 26–30.
- Mehra R, Principe-Rodriguez K, Kirchner HL, *et al.* Sleep apnea in acute coronary syndrome: high prevalence but low impact on 6-month outcome. *Sleep Med* 2006; 7: 521–528.
- Meng S, Fang L, Wang CQ, *et al.* Impact of obstructive sleep apnoea on clinical characteristics and outcomes in patients with acute coronary syndrome following percutaneous coronary intervention. *J Int Med Res* 2009; 37: 1343–1353.
- Marin JM, Carrizo SJ, Kogan I. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction: clinical implications of the association. *Sleep* 1998; 21: 809–815.
- Arzt M, Harth M, Luchner A, *et al.* Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1998–2003.
- Arzt M, Young T, Finn L, *et al.* Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1716–1722.
- Arzt M, Young T, Peppard PE, *et al.* Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke. *Stroke* 2010; 41: e129–134.
- Takama N, Kurabayashi M. Possibility of close relationship between sleep disorder breathing and acute coronary syndrome. *J Cardiol* 2007; 49: 171–177.
- Saito T, Yoshikawa T, Sakamoto Y, *et al.* Sleep apnea in patients with acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 1991; 19: 938–941.
- Mayer G, Fietze I, Fischer J, *et al.* S3-Leitlinie – Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 2009; 13: 4–160.
- Garrigue S, Bordier P, Jais P, *et al.* Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 404–412.
- Naughton M, Benard D, Tam A, *et al.* Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 330–338.
- Pepin JL, Defaye P, Garrigue S, *et al.* Overdrive atrial pacing does not improve obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2005; 25: 343–347.
- Jordan AS, Wellman A, Edwards JK, *et al.* Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2020–2027.